

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

Erichi Iishi et al.  
09/697, 329  
October 27, 2000  
1422-449P  
Birch, Stewart,  
Kolasek &  
Birch  
703-205-8000  
2 of 2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 3月10日

出 願 番 号

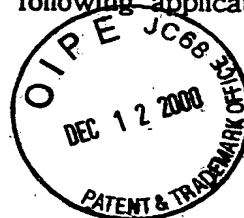
Application Number:

特願2000-067476

出 願 人

Applicant(s):

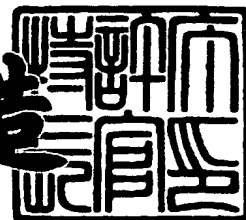
住化ファインケム株式会社



2000年11月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3093919

【書類名】 特許願

【整理番号】 SF-12-002

【提出日】 平成12年 3月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D223/14

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
ム株式会社総合研究所内

    【氏名】 井石 栄一

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ  
ム株式会社総合研究所内

    【氏名】 今宮 勝之

【特許出願人】

    【識別番号】 592120519

    【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100095832

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 細田 芳徳

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 050739

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9207246

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 無水ミルタザピン結晶およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 非吸湿性を有することを特徴とする無水ミルタザピン結晶。

【請求項 2】 含水量が 0.5 重量%以下である請求項 1 記載の無水ミルタザピン結晶。

【請求項 3】 25℃および相対湿度 75%の空气中で大気圧下で 500 時間保存したときの吸湿量が 0.6 重量%以下である請求項 1 または 2 記載の無水ミルタザピン結晶。

【請求項 4】 ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることによって得られた請求項 1～3 いずれか記載の無水ミルタザピン結晶。

【請求項 5】 ミルタザピン水和物の結晶を減圧下で加熱して乾燥させることによって得られた請求項 4 記載のミルタザピン結晶。

【請求項 6】 ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする非吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶の製造方法。

【請求項 7】 ミルタザピン水和物の結晶を減圧下で加熱して乾燥させる請求項 6 記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、無水ミルタザピン結晶およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、抗鬱剤として有用な非吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】

一般に、ミルタザピンの純度を高めるために、粗製ミルタザピンを石油エーテルなどの無水の有機溶媒から再結晶させる方法が提案されている（米国特許第4,062,848 号明細書）。

【0003】

しかし、このミルタザピンの結晶は、吸湿性を有するため、乾燥条件下でないと取扱いおよび保存ができないという欠点がある。

【0004】

したがって、吸湿性が低いミルタザピン結晶の開発が待ち望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、非吸湿性を有するミルタザピン結晶およびその製造方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

- (1) 非吸湿性を有することを特徴とする無水ミルタザピン結晶、
- (2) 含水量が0.5重量%以下である前記(1)記載の無水ミルタザピン結晶、
- (3) 25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下で500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である前記(1)または(2)記載の無水ミルタザピン結晶、
- (4) ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることによって得られた前記(1)～(3)いずれか記載の無水ミルタザピン結晶、
- (5) ミルタザピン水和物の結晶を減圧下で加熱して乾燥させることによって得られた前記(4)記載のミルタザピン結晶、
- (6) ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする非吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶の製造方法、ならびに
- (7) ミルタザピン水和物の結晶を減圧下で加熱して乾燥させる前記(6)記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】

本明細書において、無水ミルタザピン結晶の「無水」とは、実質的にミルタザ

ピン結晶が水分を含有していないことを意味する。より具体的には、無水ミルタザピン結晶の水分量は、0.5重量%以下、好ましくは0.3重量%以下であることが十分な非吸湿性を付与する観点から望ましい。

【0008】

無水ミルタザピン結晶の原料化合物としては、ミルタザピン水和物の結晶を用いることができる。

【0009】

ミルタザピン水和物の結晶としては、ミルタザピン1/n水和物（nは1～5の整数を示す）が挙げられる。その中では、nは2であること、即ち、ミルタザピン1/2水和物の結晶が、結晶性、取扱性および保存安定性の観点から好ましい。

【0010】

ミルタザピン水和物の結晶は、例えば、粗製ミルタザピンを出発物質として使用することにより、以下のようにして容易に調製することができる。なお、粗製ミルタザピンは、純度が95～99%程度のものであり、例えば、米国特許第4,062,848号明細書に記載されている方法によって調製することができる。

【0011】

粗製ミルタザピンからミルタザピン水和物の結晶を製造するにあたって、まず、粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させる。

【0012】

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどの低級アルコール；ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトンなどのケトン；酢酸メチルなどのエステル；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水溶性極性有機溶媒と水との混合溶媒が挙げられる。これらの水溶性極性有機溶媒のなかでは、メタノール、エタノールなどの低級アルコールと水との混合溶媒は、好適に使用しうるものである。なお、水溶性極性有機溶媒100重量部に対する水の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、50～2000重量部、好ましくは300～1000重量部であることが望ましい。

【0013】

溶媒の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、通常、ミルタザピン100重量部に対して100～3000重量部、好ましくは300～2000重量部であることが望ましい。

【0014】

粗製ミルタザピンを有機溶媒に溶解させる際の温度は、特に限定がないが、通常、0～80℃、好ましくは室温～60℃程度であることが望ましい。

【0015】

次に、得られた粗製ミルタザピン溶液に、純度および色相を改善するために、水を添加する。水の量は、純度および色相の改善の観点から、水溶性有機溶媒100重量部に対して10～100重量部程度であることが好ましい。

【0016】

また、色相を改善するために、粗製ミルタザピン溶液に脱色炭を適宜添加してもよい。

【0017】

次に、色相を改善するために、この脱色炭を添加した粗製ミルタザピン溶液の液温を室温～75℃程度の温度で30～60分間保温することが好ましい。

【0018】

次に、脱色炭を濾別し、該脱色炭をメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒で洗浄し、結晶形を揃えるために、20～30℃程度の温度まで冷却することが好ましい。

【0019】

次に、得られたミルタザピン溶液には、収率向上の観点から、水を粗製ミルタザピン100重量部に対して100～1000重量部程度の量で滴下することが好ましい。その後、得られた溶液を0～5℃程度の温度にまで冷却することにより、ミルタザピン水和物の結晶が得られる。

【0020】

なお、得られた結晶を濾取した後には、必要により、例えば、水、メタノール、エタノールなどの水溶性有機溶媒、または水と該水溶性有機溶媒との混合溶媒

で洗浄し、次いで乾燥させてもよい。

かくしてミルタザピン水和物の結晶が得られる。

【0021】

非吸湿性の無水ミルタザピン結晶は、前記のようにして含水溶媒から結晶化させて得られたミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることによって容易に製造することができる。

【0022】

乾燥は、加熱下で行なうことが好ましい。この場合、加熱温度は、乾燥時間を短縮させる観点およびミルタザピン水和物の変質を回避する観点から、70～110℃、好ましくは85～100℃、より好ましくは90～95℃であることが望ましい。

【0023】

乾燥を減圧下で行なうことにより、さらに乾燥時間を短縮させることができる。減圧度は、強力な真空ポンプを使用せずに、短時間で乾燥を行なう観点から、1.33～13300Pa、好ましくは133～6650Pa、より好ましくは1330～1995Paであることが望ましい。

【0024】

ミルタザピン水和物の結晶の乾燥は、得られる無水ミルタザピン結晶の水分量が0.5重量%以下、好ましくは0.3重量%以下となるまで行なうことが、得られる無水ミルタザピン結晶に、優れた非吸湿性を付与する観点から望ましい。

【0025】

かくして得られるミルタザピン結晶は、25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下で500時間保存したときであっても、吸湿量が0.6重量%以下であるという格別顕著に優れた性質を発現するものである。

【0026】

以上説明したように、本発明の製造方法によれば、ミルタザピン水和物の結晶を出発物質として、非吸湿性の無水ミルタザピン結晶を容易に工業的規模で製造することができる。

【0027】

## 【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

## 【0028】

## 製造例 1

精製濃硫酸 5027.9 g を仕込んだ反応容器に、窒素雰囲気、米国特許第 4,062,848 号明細書に記載の方法に準じて調製した 1-(3-ヒドロキシメチルピリジル-2)-2-フェニル-4-メチルピペラジン 1396.8 g を攪拌下、0~30℃で分割して添加した。添加後、反応容器内の温度を 30~40℃で 8 時間保温した。

## 【0029】

次に、得られた生成物を高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLC という）で分析した結果、生成した反応溶液にはミルタザピンが生成していた（収率 98.1%）。

## 【0030】

この反応溶液に、0~5℃で水 8660 g を滴下し、さらに水 1397 g を添加した。その後、この反応溶液に、水酸化ナトリウム 3143 g を水 9428 g に溶解させた溶液を 30℃以下の温度で滴下し、pH を 1~2 に調整した。次に、その反応溶液に、20~30℃で脱色炭 67 g を添加して脱色し、濾過し、水 1330 g で脱色炭を洗浄した。濾液に、トルエン 2095 g を添加して洗浄し、トルエン層を分液し、水層にトルエン 2095 g を添加し、次いで水 2810 g に水酸化ナトリウム 936 g を溶解させた溶液を 50℃以下の温度で滴下し、pH を 8 以上とした。その後、75~80℃で分液し、有機層を分取した。

## 【0031】

次に、この有機層に、50~60℃でヘプタン 2095 ml を滴下し、結晶を析出させ、0~5℃に冷却した後、1 時間熟成した。濾過後、トルエン 1600 ml とヘプタン 1600 ml を混合して 0~5℃に冷却した液で結晶を洗浄し、粗製ミルタザピン 1111.8 g を得た。

## 【0032】



得られた粗製ミルタザピンの収率は85%であり、HPLC純度は99.1%であった。

#### 【0033】

##### 製造例2

製造例1で得られた粗製ミルタザピン120gをメタノール360mlに溶解させ、脱色炭1.2gを添加して脱色し、濾過した後、メタノール12mlで洗浄した。その後、20~30℃で、攪拌下、イオン交換水1116mlを滴下し、1時間熟成した。

#### 【0034】

次に、その溶液を0~5℃で1時間冷却し、濾過した後、メタノール43.2mlとイオン交換水129.6mlとを混合した液温が0~5℃の液で結晶を洗浄した。この結晶を60℃で乾燥してミルタザピン1/2水和物の結晶121.25gを得た（収率97.7%）。

#### 【0035】

##### 実施例1

製造例2で得られたミルタザピン1/2水和物の結晶を1330~1862Paの減圧下で90~95℃で乾燥した。得られた無水ミルタザピン結晶の水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0.1重量%であった。また、その融点は114~116℃であった。

#### 【0036】

##### 比較例1

製造例1で得られた粗製ミルタザピンを米国特許第4,062,848号明細書に記載の方法に準じて再結晶させた。すなわち、製造例1で得られた粗製ミルタザピン20gをtert-ブチルメチルエーテル140mlに加熱溶解させ、脱色炭0.2gおよびセライト0.2gを添加して脱色濾過し、その溶液の量が41.2gとなるまで濃縮し、これにtert-ブチルメチルエーテル5.4gを添加し、3℃まで冷却して結晶化した。その後、濾過し、50℃で乾燥してミルタザピンの結晶16.5gを得た。

#### 【0037】

次に、この結晶 1 0 g を石油エーテル（沸点：4 0 ～ 6 0 ℃）2 0 0 m l に加熱溶解し、0 ～ 5 ℃に冷却してミルタザピンの結晶 4 g を得た。

【0 0 3 8】

得られたミルタザピンの結晶を 1 3 3 0 ～ 1 9 9 5 P a の減圧下、9 0 ～ 9 5 ℃で乾燥し、その水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0. 1 重量%であった。

【0 0 3 9】

次に、実施例 1 および比較例 1 で得られたミルタザピンの結晶をシャーレに入れ、相対湿度が 7 5 % で室温が 2 5 ℃の恒温室内に入れ、その結晶の吸湿量の変化を調べた。その結果を図 1 に示す。なお、吸湿量は、式：

〔吸湿量（重量%）〕

= 〔吸湿後の結晶の重量（g）－吸湿前の結晶の重量（g）〕

÷ 〔吸湿前の結晶の重量（g）〕 × 1 0 0

によって求められる。

【0 0 4 0】

図 1 に示された結果から、実施例 1 で得られた無水ミルタザピン結晶は、比較例 1 で得られたミルタザピン結晶と対比して、5 0 0 時間経過後における吸湿量が非常に低く、非吸湿性に著しく優れていることがわかる。

【0 0 4 1】

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、吸湿性がほとんどない安定な無水ミルタザピン結晶を簡便な工業的方法により製造することができるという効果が奏される。

【0 0 4 2】

また、本発明の無水ミルタザピン結晶は、優れた非吸湿性を有するものである。例えば、抗鬱剤として好適に使用しうるものである。

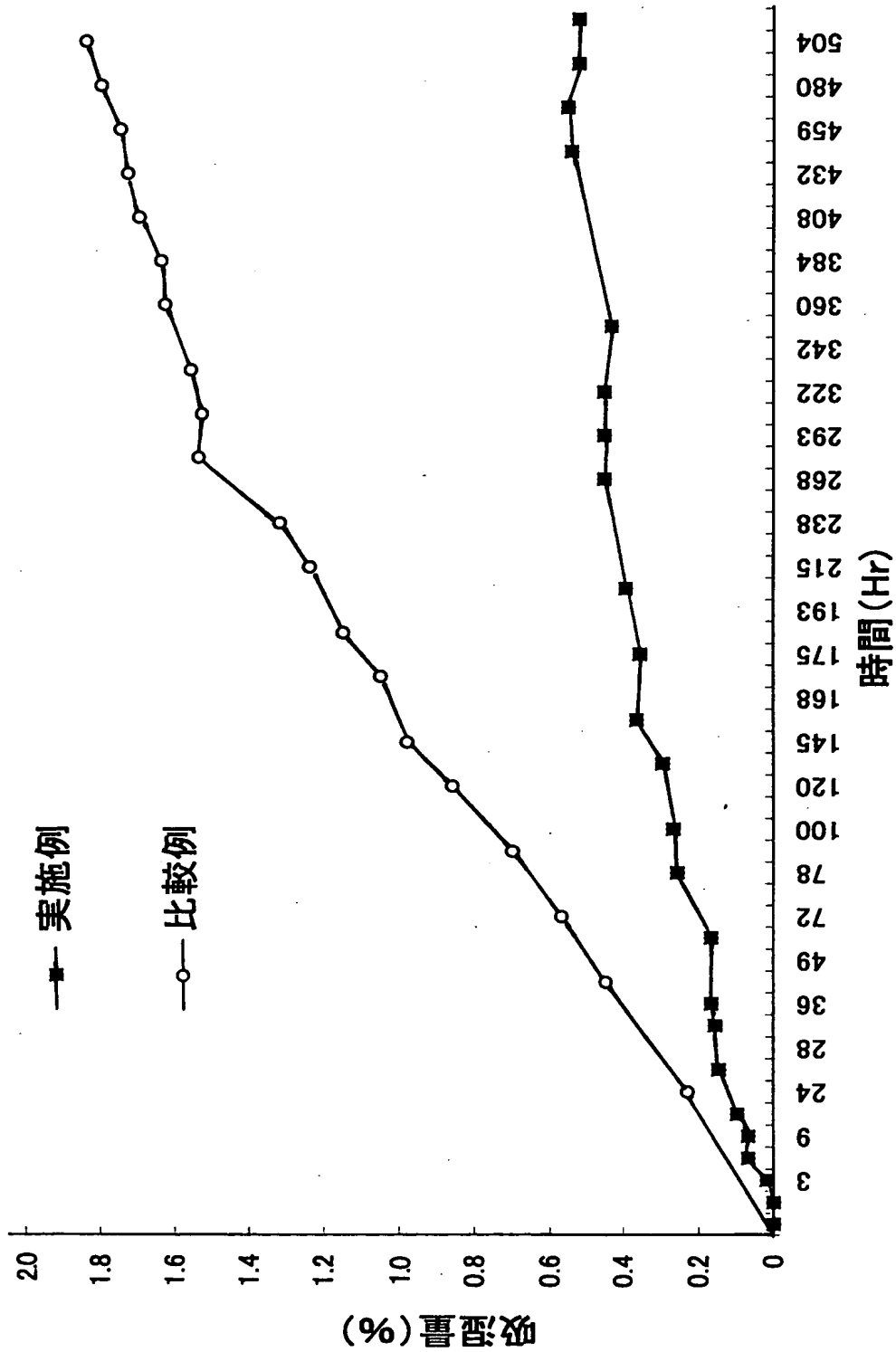
【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、実施例 1 および比較例 1 で得られたミルタザピン水和物結晶の吸水量の経時変化を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

非吸湿性を有するミルタザピン結晶およびその製造方法を提供すること。

【解決手段】

非吸湿性を有することを特徴とする無水ミルタザピン結晶、及びミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする非吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶の製造方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592120519]

1. 変更年月日 1992年 6月 4日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号  
氏 名 住化ファインケム株式会社